

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DES
POSTOPERATIVEN HEILUNGSVERLAUFES NACH
OPERATIVER ENTFERNUNG RETINierter
WEISHEITszÄHNE MIT UND OHNE
ANTIPHLOGISTIKA-MEDIKATION
(CUMARIN-RUTIN-KOMBINATION)

KLAUS MAYER

1985

*Diss
München*

Aus der Klinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Schlegel

Vergleichende Untersuchung des postoperativen Heilungsverlaufes
nach operativer Entfernung retinierter Weisheitszähne
mit und ohne Antiphlogistika-Medikation
(Cumarin-Rutin-Kombination)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Klaus Mayer aus München
München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

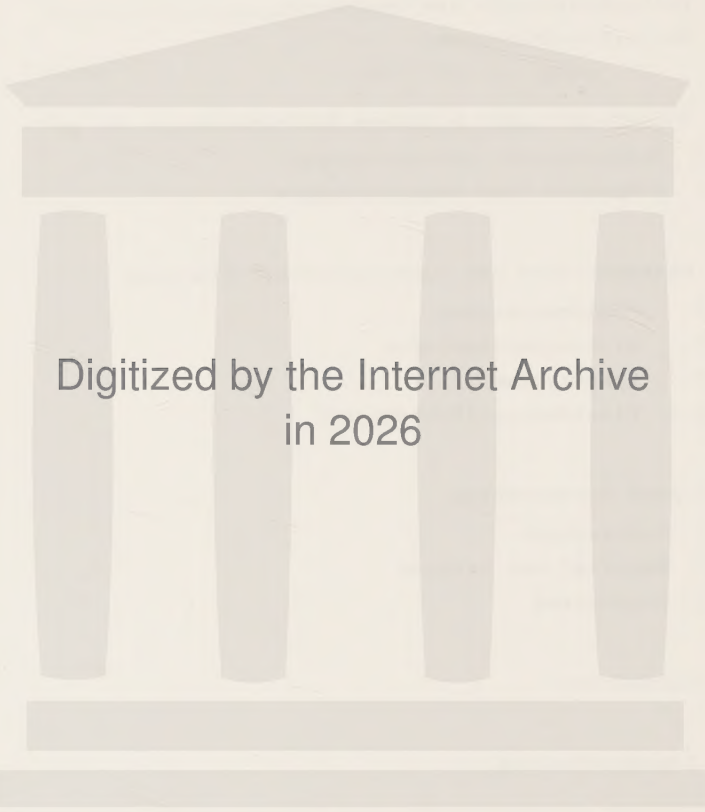
Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. D. Schlegel

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung 19.12.1985

1. Einleitung	1
2. Pathophysiologie des postoperativen Oedems (Literaturübersicht)	3
3. Pathophysiologie des Schmerzes (Literaturübersicht)	8
4. Antiphlogistisch wirksame Medikamente	10
4.1. Präparate mit Nebenwirkungen	10
4.2. Präparate ohne Nebenwirkungen	15
5. Pharmakologie von Cumarin-Rutin-Präparaten	19
5.1. Zusammensetzung	19
5.2. Wirkungsmechanismen	20
5.2.1. Lymphsystem	21
5.2.2. Eiweißabbau (Proteolyse)	22
6. Eigene Untersuchung	26
6.1. Vorversuche	26
6.2. Material und Methode	28
6.3. Ergebnisse	34
7. Diskussion	45
8. Zusammenfassung	49
9. Literaturübersicht	51
10. Lebenslauf	61



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

In der täglichen Praxis muß der Zahnarzt, Oral- oder Kieferchirurg sehr oft operative Entfernungen von Weisheitszähnen vornehmen. Dentitio difficilis und Verlagerungen sind neben Engstand und der Gefahr späterer Funktionsstörungen die häufigsten Gründe, die zu diesem Eingriff zwingen. Üblicherweise erfolgt die Operation in örtlicher Betäubung, wobei wegen der Belastung für den Patienten fast niemals alle vier Weisheitszähne zugleich entfernt werden, sondern meist nur die einer Seite, wenn nicht sogar jeder für sich. Der Patient muß sich also in der Regel zwei, unter Umständen sogar vier Operationen unterziehen. Als besonders beeinträchtigend wird das anschließend auftretende postoperative Oedem empfunden. Es führt zum Anschwellen der Wange mit einem unangenehmen Spannungsgefühl und behindert die Mundöffnung. Gleichzeitig ist es ein idealer Nährboden für patogene Mikroorganismen. Entzündung und die Gewebsspannung verursachen erhebliche Schmerzen; auch können sie zu Nahtdehiszenzen und Wundheilungsstörungen führen.

Eine Verhinderung oder Bekämpfung des postoperativen Oedems verbessert also nicht nur das subjektive Befinden des Patienten, es dient vor allem der Herabsetzung des Entzündungsrisikos und der Beschleunigung der Wundheilung. Eine primär verheilte Operationswunde gestattet uns, den Patienten mit der Nahtentfernung nach einer Woche aus unserer Behandlung zu entlassen, während eine verzögerte Wundheilung oft wochenlange Nachbehandlung mit Streifen- bzw. Tamponadewechsel erforderlich macht.

Zur Oedemprophylaxe lassen sich mehrere Wege beschreiten: Eine schonende, rasche Operations-technik steht hier an erster Stelle. Das Einlegen einer Drainage-Lasche ermöglicht in der unmittelbaren postoperativen Phase einen Sekretabfluß. Die Lasche muß jedoch nach 24 Stunden entfernt werden, will man eine primäre Wundheilung anstreben und aufsteigende Wundinfektionen von enoral her vermeiden. Physikalische Maßnahmen wie intermittierendes Kühlen der äußeren Weichteile sind direkt nach der Operation für ca. 2 - 3 Tage angezeigt.

Eine medikamentöse Prophylaxe erfolgt vielfach prophylaktisch durch die Verordnung eines Antibiotikums für 4 - 6 Tage zum Schutz vor Infektionen. Daneben besteht die Möglichkeit einer direkten Oedembekämpfung durch die Einnahme antiphlogistisch wirkender Präparate. Schließlich existieren sogar Kombinationspräparate mit beiden Komponenten (z. B. Traumanase-Cyclin). Die zunehmende Kritik an einer im Prinzip vermeidbaren Antibiotikamedikation bzw. an Präparaten mit bekannt starken Nebenwirkungen, wie sie bei vielen z. B. Steroid-Antiphlogistika der Fall sind, lassen uns nach nicht-steroidalen, möglichst nebenwirkungsfreien Antiphlogistika suchen. Wir streben eine wirksame Oedem- und damit auch Entzündungsprophylaxe mit Hilfe eines Antiphlogistikums an, bei dem keinerlei Nebeneffekte auftreten, und eine Cumarin-Rutin-Kombination scheint diese Aussichten

zu bieten. Unter Praxisbedingungen wurde daher untersucht und beobachtet, ob Cumarin-Rutin folgende Forderungen erfüllt:

- A. Deutliche Verminderung des postoperativen Ödems
(Reduzierung der Wangenschwellung
und Verbesserung der Mundöffnung)
- B. Verringerung von Schmerzen
- C. Positive Wirkung auf den Heilungsverlauf
- D. Keine Nebenwirkung, auch keine Interaktionen
mit anderen Medikamenten

2. DAS POSTOPERATIVE OEDEM

Das postoperative Ödem entwickelt sich gewöhnlich vom ersten bis zum dritten Tag, erst danach beginnt die örtliche Regression. Verursacht wird das Ödem durch die Störung der Stoffwechselvorgänge des Gewebes. Der Stoffwechsel erfolgt durch Austauschreaktionen im Kapillarsystem. Kapillaren haben einen Durchmesser von 5 - 20 μm und sind 0,5 - 1 mm lang. Morphologisch - ohne näher auf unterschiedliche Kapillartypen einzugehen - enthält die Kapillarwand eine etwa 1 μm dicke Endothelschicht mit Kittsubstanz, die von einer Basalmembran umgeben ist. Interstitielle Flüssigkeit grenzt an die Außenseite der Kapillarwand. Durch die Kapillarwand hindurch können lipophile Stoffe, so wie

O_2 und CO_2 entlang des Konzentrations- bzw. Partialdruckgefälles diffundieren. Lipophobe Stoffe vermögen nur durch Poren der Kapillarwand (bis 40 - 60 $\text{\AA}$ und größer) hindurchzutreten, so z. B. Wasser und kristalline gelöste Stoffe. Kleine Vesikel in den Endothelzellen, wie auch die Poren, erlauben es großen und größten Molekülen, ins Gewebe zu gelangen. Dies geschieht physiologisch nur sehr langsam. Der Motor der Austauschreaktionen sind die Druckdifferenz von der Kapillare zum Gewebe (transmurale Druck) und die Druckdifferenz zwischen dem kolloidosmotischen Druck der intrakapillären Flüssigkeit und dem der interstitiellen Flüssigkeit. Diese Parameter ergeben den effektiven Filtrationsdruck (26).

Da die Strömung des Blutes vom arteriellen zum venösen Schenkel der Kapillare abnimmt, wird zuerst Filtration ins Gewebe erfolgen, dann im venösen Teil Reabsorption. Die Reabsorption ist geringer als die Filtration. Die Differenz wird über das Lymphsystem entfernt (26).

Lymphkapillaren bilden ein engmaschiges Netzwerk und beginnen sackartig im Gewebe. Ihre aus Endothelzellen bestehende Wand ermöglicht durch vorübergehende Lückenbildung interstitiell vorhandene Substanzen wie z. B. Eiweiß, Kohleteilchen und Staub in die Lymphe aufzunehmen. Die Lymphströmung wird sowohl durch den Lymphpuls wie auch durch die Muskelpumpe aufrechterhalten. Die Steuerung dieses komplizierten Systems von

Diffusionsvorgängen (32) erfolgt durch neurosekretorische und nervale Regelung vom Hypothalamus. Weiter können auf hormonellem Wege der Hypophysenvorderlappen, die Nebennieren, die Schilddrüse und Nebenschilddrüse, der Pankreas und wahrscheinlich der Thymus Einfluß nehmen.

Das operative Gewebstrauma eröffnet Gefäße, Abflußwege werden durchtrennt und Zellen verletzt. Dies führt schlagartig durch veränderte Diffusion zur Störung des Wasserhaushalts. Das interstitielle Flüssigkeitsvolumen vermehrt sich. Es kommt zur Wasserretention im Bindegewebe infolge einer erhöhten Kapillarwandpermeabilität und eines veränderten osmotischen Druckgefälles. Die Veränderungen werden hervorgerufen durch Hypoxie und (makromolekulare) Moleküle. Diese Moleküle treten durch Gefäßläsionen, geöffnete Poren und die durch Quellung verdickte Basalmembran aus. Sie können bis zum 500-fachen ihres Gewichtes an Wasser binden und so das Oedem wesentlich bestimmen. Das operative Trauma schädigt also das Gewebe chemisch und physikalisch, was schließlich zu einer Acidose führt, bei der es durch enzymatische Prozesse (Glykolyse, Glykogenolyse) zu einer Anreicherung organischer Säuren im Interstitium kommt. Diese ph-Verschiebungen sind eine weitere biochemische Vorraussetzung für die Wasseraufnahme und Quellung. Die ph-Verschiebung scheint wiederum die Vermehrung der Keime zu begünstigen, die durch das operative Gewebstrauma eingeschleppt wurden.

Neben der Minderdurchblutung infolge durchtrennter Gefäße ließen sich auch Durchblutungsstörungen der unverletzt gebliebenen Blutbahnen durch intravital-mikroskopische Untersuchungen belegen.

SANDRITTER (46) teilt diese Durchblutungsstörungen in drei Phasen ein:

1. verminderte Durchblutung der terminalen Blutbahn (zeitlich kurz)
2. verstärkte und beschleunigte Durchblutung der terminalen Blutbahn (zeitlich kurz)
3. Blutüberfüllung der terminalen Blutbahn bei vermindertem venösem Abfluß (lang anhaltend)

Speziell während der Blutüberfüllung oder Poststase tritt die entzündliche Exudation und Emigration auf, die zum Ödem führt. Eine reguläre Ernährung des minderversorgten Gewebebezirks kann nicht aufrecht erhalten werden. Abbauprodukte reichern sich an, absterbende Zellen steigern die pathologischen Prozesse. Eine Reabsorption dieser Abbauprodukte - vor allem im Stadium der Stase - verändert die kolloidchemische Zusammensetzung des Blutes und die Oberfläche der Erythrozyten.

Die biochemische Verteilung und Konzentration der Mineralsalze (z. B. Kalium, Phosphatnatrium, Chlorionen) ändert sich. Die Ketosteroidausscheidung ist vermehrt, Aldosteron bis zum Achtfachen. Eosinophile Leukozyten finden sich gehäuft,

die Ausschüttung von Nebennierenhormon steigt an, Mastzellen zerfallen und setzen Histamin frei; Serotonin kommt von vernetzenden Thrombozyten, Chinine werden durch den Hageman-Faktor freigesetzt. Alle diese Stoffe erzeugen Schmerzen und erhöhen gleichzeitig die Kapillarwandpermeabilität (32).

Über das Lymphsystem erfolgt kaum eine Entsorgung des postoperativen traumatischen Gewebes, denn die Lymphbahnen sind durchtrennt oder durch Thromben verlegt, unverletzte durch perivaskuläre Oedeme insuffiziert. Auch der Schmerz kann über nervale Mechanismen zum Lymphangiospasmus führen. Die Gewebsschwellung vergrößert sich durch das lymphostatische Oedem. Diesen Zustand bezeichnet FOELDI (13) als mechanische Insuffizienz des Lymphsystems.

Meist entsteht aber infolge eines operativen Traumas soviel lymphpflichtige Last, daß selbst ein intaktes Lymphsystem diese nicht abtransportieren kann. Ein intaktes Lymphsystem, bei zuviel lymphpflichtige Last, würde als "dynamisch insuffizient" bezeichnet werden (13). Dazu kommt noch die oben erwähnte mechanische Insuffizienz des Lymphsystems. Die Kombination von dynamisch- und mechanischer Insuffizienz bezeichnet der Pathologe als "Sicherheitsventilinsuffizienz" (13).

3. PATHOPHYSIOLOGIE DES SCHMERZES

Schmerzen entstehen:

- A. bei Durchtrennung und mechanischer Reizung peripherer sensibler Nerven,
- B. bei einer Freisetzung schmerzproduzierender Stoffe,
- C. durch die Gewebsspannung des Ödems.

Körpereigene schmerz erzeugende Stoffe, die über Nociceptoren zur Wirkung gelangen (pain producing substances (25)) sind Acetylcholin, Histamin, Serotonin und Plasmakinin. Sie erzeugen in Kombination potenziert Schmerzen. Dabei wird die Schmerzschwelle herabgesetzt, aber auch direkt der Nociceptor gereizt (50).

Besonders das Stadium der Stase führt durch Hypoxie und Anoxie infolge Zellverfalls zur Freisetzung und Anhäufung dieser Substanzen, da sie nicht abtransportiert werden können. Die Wirkungsschwelle der Schmerzrezeptoren z. B. für Bradykinin - ein schmerz erzeugendes Plasmakinin - wird von dem aus zerfallenen Thrombozyten stammenden Serotonin langdauernd herabgesetzt. Es kommt also zur Sensibilisierung der Nociceptoren, bei denen es sich um Chemorezeptoren für diese Substanzen handelt (bisher morphologisch nicht nachgewiesen) und die wahrscheinlich identisch sind mit paravaskulär verlaufenden sensiblen Fasern, die in Gewebsspalten der Kapillaren enden (12). Da die Nerven

im Gebiet der Entzündung liegen, sind auch sie von der Hypoxie sowie von Toxin- und Säurebildung betroffen, was eine direkte Nervenschädigung zur Folge hat.

Das Schmerzgefühl wird von sensiblen Hautnerven zum Spinalganglion weitergeleitet und erreicht nach mehreren Stationen den Thalamus. Dieser registriert den Schmerz und leitet ihn zur Hirnrinde. Im Gyrus postcentralis tritt der Reiz ins Bewußtsein ein (12, 4, 21). Der Patient empfindet den Schmerz als sehr stark, stark oder leicht. Diese Empfindung hängt auch von der momentanen Verfassung des Patienten ab.

Ein sehr starker Schmerz bewirkt stets eine reflektorische Schonhaltung. Die daraus resultierende mangelnde Bewegung und der Schmerzreiz erzeugen Spasmen der Muskulatur, von Arteriolen und Lymphbahnen. Dies vertieft den Zustand der Stase.

Chinine stellen das Verbindungsglied zwischen Oedem und Schmerz dar. Einerseits provozieren sie das Oedem durch die Permeabilitätsänderung der Kapillaren, andererseits führen sie durch die oben genannten Spasmen zum Zustand der Blutstauung, welche wiederum die Oedembildung vertieft. Gelingt es also, das postoperative Oedem wirksam zu reduzieren, so lassen sich sowohl die Schmerzen vermindern, als auch die Heilung beschleunigen und die Komplikationsrate senken.

4. ANTIPHLOGISTISCH WIRKENDE MEDIKAMENTE

In dieser Medikamentengruppe sind ganz verschiedenartige Medikamente zusammengefaßt, die in der ambulanten Praxis häufig peroral rezeptiert werden. Sie beeinflussen an unterschiedlichen Stellen das Oedemgeschehen mit dem Ziel, Entzündungen und Oedem zu mindern.

(Einteilung und Zusammenstellung von Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Hinweisen sind der Roten Liste (Stand 1984) entnommen.)

4.1. Antiphlogistische Medikamente mit beschriebenen Nebenwirkungen

4.1.1. Pflanzliche Antiphlogistika verschiedenartige Ausgangsstoffe

Bromelarine der Ananas sind Enzyme, die auf Eiweiß wirken.

Medikament: Traumanase R

Gegenanzeige: Koagulopathien,

schwere Leber- und Nierenschäden

Nebenwirkungen: In seltenen Fällen auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen.

Wechselwirkungen: keine

Dosierung: anf. 3 - 4x tgl. 3 Drg.

Erhalt. 3x tgl. 2 Drg.

Preis: 40 Drg. DM 23,37

60 Drg. DM 54,47

forte 20 Drg. DM 21,42

4.1.2. Chemisch definierte Antiphlogistika

4.1.2.1. Amphiphile Säuren

Sie hemmen die Synthese und Freisetzung der Prostaglandine (26). Ausgangspunkt dieser Arzneimittelgruppe ist die Acetylsalizylsäure. Um eine antiphlogistische Wirkung zu erreichen muß höher dosiert werden als bei der Schmerztherapie.

Medikament: Felden R und Proxen R

Gegenanzeige: Magen-Darm-Ulcera
und hämorrhagische Diathese, sowie
Schwangerschaft

Nebenwirkungen: Gastrointestinale
Störungen und Blutungen,
Überempfindlichkeitsreaktionen,
Kopfschmerz und Schwindel

Wechselwirkungen: Corticoide und Dicumarol

Hinweis: Beeinträchtigung von
Reaktionsfähigkeit

Dosierung: Felden

1x tgl. 20 mg

Preis: 20 Kps. 20 mg DM 26,25

Proxen

Initial einmal 500 mg, danach alle 6-8 Std. 250 mg

Preis: 20 Kps. 250 mg DM 25,22

50 Kps. 250 mg DM 54,63

4.1.2.2. Benzydamin wirkt auf den Stütz- und Bewegungsapparat

Medikament: Tantum R

Gegenanzeige: keine

Nebenwirkungen: Magenunverträglichkeit,
Schlafstörungen, bildliche Wahrnehmung
gestört

Hinweis: Reaktionsvermögen gestört

Dosierung: Initialdosis 4x tgl. 1 Drg.

ab Wirkungseintritt 2 - 3x tgl. 1 Drg.

Preis: 20 Drg. DM 14,88

50 Drg. DM 33,14

4.1.2.3. Corticosteroide

Während man Mineralo-Corticoide vorwiegend für die Substitutionstherapie in physiologischer Dosierung verwendet, werden Gluco-Corticoide in pharmako-therapeutischem Einsatz in überphysiologischen Dosen benutzt. Die überwiegend anti-phlogistische Wirkung der letzten Gruppe wird in allen medizinischen Disziplinen ausgenutzt; allerdings erreicht sie die Entzündungsdämpfung

nur durch eine Unterdrückung nützlicher Abwehr- und Regenerationsvorgänge, so daß sie vielfach in Kombination mit antibiotischem Infektionsschutz verabreicht werden müssen. Systematische Gabe von Gluco-Corticoiden zur Behandlung akuter oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen gehört wegen des sehr hohen therapeutischen Risikos nicht zum Aufgabengebiet des Zahnarztes (1), oder nur bei Eingriffen, bei denen Lokalisation, Dauer bzw. Umfang der notwendigen Gewebstraumatisation erfahrungsgemäß schwere, eventuell lebensbedrohende Schwellungen erwarten ließen.

Medikament: Delphicort R

Wechselwirkung: siehe allgemeine

Beschreibung der Cortisone

Nebenwirkungen: siehe allgemeine

Beschreibung der Cortisone

Hinweise: nur bei strenger Indikationsstellung anwenden

Dosierung: unmittelbar nach Operation 2 Tbl.

am nächsten Morgen 2 Tbl.

am nächsten Mittag 1 Tbl.

am nächsten Abend 1 Tbl.

(48)

Preis: 30 Tbl. 4 mg DM 125,50

4.1.2.4. Pyrazol-Derivate

Wirkstoffe dieser Gruppe sind das Phenylbutazon und das Oxyphenbutazon. Sie werden nach oraler Verabreichung schnell und vollständig resorbiert,

aber nur sehr langsam ausgeschieden und besitzen eine antiphlogistische wie auch geringe antipyretische und zentralanalgetische Wirkung. Phenylbutazon hat eine Retardwirkung auf die Ausscheidung zahlreicher anderer Medikamente z. B. Penicillin (1)

Medikament: Phlogase, Tanderil R

Wechselwirkung: wie bei 4.1.2.1.

Nebenwirkungen: wie bei 4.1.2.1.,

jedoch bei einem Drittel aller

Patienten. Zusätzlich kann es zur Ver-

größerung der Lymph- und Speicheldrüsen

im Rahmen allergischer Reaktionen kommen

Hinweise: nicht in den ersten drei Monaten

der Schwangerschaft, Kontrolle des Blut-

bildes

Dosierung: Phlogase R

anf. 2 - 3x tgl. 2 Drg.

Erh. 2 - 3x tgl. 1 Drg.

Preis: 20 Drg. DM 10,45

50 Drg. DM 23,75

Dosierung: Tanderil R

anf. 2 - 3x tgl. 2 Drg.

Erh. 2 - 3x tgl. 1 Drg.

Preis: 20 Drg. DM 9,53

50 Drg. DM 20,83

4.1.2.5. Phenylephrin (dieser Wirkstoff ist
auch in Dopingmitteln enthalten)

Medikament: Dolo Mobilat R oral

Gegenanzeigen: Glaukom, Thyreotoxikose,
Leber- und Nierenstörungen

Nebenwirkungen: Herzklopfen, ventrikuläre
Rhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden,
bei Überdosierung: Lebernekrosen

Hinweise: Das Präparat sollte vor
Wettkämpfen nicht eingenommen werden

Dosierung: anf. 3x tgl. 1 - 2 Tbl.

Erh. 3x tgl. 1 Tbl.

Preis: 20 Tbl. DM 10,10

50 Tbl. DM 21,55

4.1.3. Organpräparate siehe Medikamente
ohne Nebenwirkungen 4.2.3.

4.1.4. Homöopathika werden in der Zahnmedizin
nicht in nennenswertem Umfang zur post-
operativen Oedemprophylaxe verwendet.

4.2. Antiphlogistische Medikamente ohne
beschriebene Nebenwirkungen

4.2.1. Pflanzliche Antiphlogistika: hier sind
keine verwendeten Medikamente bekannt

4.2.2. Chemisch definierte Antiphlogistika

4.2.2.1. Aescin amorphisiert (weder kristallinartig
noch organisch) entspricht Rostkastanien-
saponin

Medikament: Reparil R Dragees

Nebenwirkungen: vorgeschädigte Nierde,
Niereninsuffizienz

Wechselwirkungen: steigert die Wirkung
von Antikoagulantien

Hinweise: strenge Indikationsstellung
im 1. Trimenon der Schwangerschaft

Saponine sind eine den Cumarinen
verwandte Stoffgruppe

Preis: 20 Drg. DM 8,37

50 Drg. DM 17,31

100 Drg. DM 29,54

4.2.2.2. Cumarin-Rutin (siehe Kap. 5 "Pharma-
kologie von Cumarin-Rutin-Präparaten")

Medikament: Venalot R Depot

Gegenanzeige: keine

Nebenwirkungen: keine

Wechselwirkungen: keine

Hinweise: keine

Dosierung: 3x tgl. 1 - 2 Drg.

Preis: 20 Drg. DM 15,83

50 Drg. DM 34,30

100 Drg. DM 60,73

4.2.3. Organpräparate

4.2.3.1. Alpha Chymotrypsin und Trypsin

Enzyme des Pankreas

Medikament: Alph intern R

Gegenanzeige: Ekzeme, allergische
Dermatosen

Wechselwirkungen: keine

Nebenwirkungen: keine

Hinweise: bei allen bakt. bedingten
Entzündungen ist das Medikament mit
Antibiotika zu kombinieren

Dosierung: 3x tgl. 2 Tbl.

Erh. 3x tgl. 1 Tbl.

Preis: 30 Tbl. DM 19,60 (27)

Über Alph intern liegen uns keine
Untersuchungen vor. Bei der deutschen
Niederlassung des Herstellers waren nur
Empfehlungsschreiben zu bekommen (20).

4.2.3.2. siehe 4.1.4.

- 4.2.3.3. Streptokinase und Streptodornase
wirken fibrinolytisch; Plasminogen
wird in Plasmin umgewandelt.

Medikament: Varidase R

(empfohlene Anwendung: auch postopera-
tives Oedem)

Gegenanzeige: keine

Nebenwirkungen: keine

Wechselwirkungen: keine

Hinweise: bei allen bakt. bedingten
Entzündungen ist Varidase mit Anti-
biotika zu kombinieren.

Dosierung: 3x tgl. 3 Tbl.

Preis: 20 Tbl. DM 41,60

50 Tbl. DM 92,70

Anmerkung:

Die Kombination von Streptokinase und
Streptodornase (Varidase) wird benutzt,
um fibrinöse oder purulente Exsudate in
Körperhöhlen und auf nekrotischen Wunden
aufzulösen. Frische Blutungen sind eine
Kontraindikation, da der Gerinnungsvorgang
gehemmt wird. Ebenso hat die Fermentkombi-
nation keinen Sinn bei frischen Ent-
zündungen ohne fibrinöse oder eitrige
Absonderung (31).

5. PHARMAKOLOGIE VON CUMARIN-RUTIN-PRÄPARATEN (VENALOT DEPOT)

5.1. Zusammensetzung

Das Cumarin-Rutin-Präparat Venalot R Depot (Hersteller: Scharper u. Brümmer GmbH & Co KG, Bahnhofstr. 35, 3320 Salzgitter 61) enthält 15 mg Cumarin und 90 g Troxerutin. Cumarin wird chemisch als 5,6 Benzo- -pyron bezeichnet. Troxerutin ist ein Flavonolderivat aus der Reihe der Benzo- -pyrone. Beide sind Benzopyrone und stellen einen Oberbegriff für zwei verwandte Gruppen von Natur- und synthetischen Produkten dar.

Auch Antikoagulantien laufen häufig unter dem Begriff Cumarine. Dies ist falsch. Sie haben ihre Muttersubstanz im Dicumarol (4-Hydroycumarin). Der Unterschied zwischen Cumarin und Dicumarol ist chemisch absolut eindeutig. Auch die pharmakologische Wirkung zeigt Unterschiede. So besitzt Cumarin keine gerinnungshemmenden Eigenschaften (22).

In der Volksmedizin wendet man Benzopyrone seit Jahrhunderten ohne schädliche Wirkung an. Der Steinklee - *Melilotus officinalis* - mit Volksnamen auch als Gelber Steinklee, Honigklee, Melilotenklee oder Mottenklee bezeichnet, enthält Melitonin, aus dem beim Trocknen durch enzymatische Spaltung Cumarin entsteht. Daraus werden neben Tees

auch Salben hergestellt, die bei Schwellungen z. B. der Beine oder bei Hämorrhoiden angewandt werden. Aus dem *Melilotus officinalis* wurde die Cumarin-Rutin-Kombination Venalot entwickelt. Diese weist gegenüber dem *Herba Meliloti* eine definierte Zusammensetzung auf. Wegen des schwankenden Gehaltes an Inhaltsstoffen war die Anwendung von *Herba Meliloti* früher schwierig (35).

Kurz zu erwähnen ist noch die Rostkastanie mit ihrem Wirkstoff Aeskuletin (6,7-Di-Hydroxycumarin) und die Raute mit Cumarinderivaten. Beide werden bei typisch schwellungsbedingten Leiden angewandt. Die Verwendung der Raute wurde besonders von SEBASTIAN KNEIPP (28) befürwortet.

GROTE und GUENTHER (19) haben in einer tierexperimentellen Arbeit eine Teratogenität von Cumarin-Rutin ausgeschlossen. Auch CASLEY SMITH schreibt, daß trotz 15jähriger Anwendung und jahrhundertelangem Gebrauch als Nahrungsmittel keine toxischen Wirkungen beobachtet wurden (9).

5.2. Wirkungsmechanismen

Eine Oedembildung läßt sich rein theoretisch nach Wundsetzung folgendermaßen vermindern:

- A. Verhinderung und Beseitigung der Quellung des interstitiellen Gewebes, Abdichtung der erhöhten Kapillarpermeabilität und Beseitigung des veränderten osmotischen Druckgefälles,

welches durch den Austritt der Makromoleküle verändert wurde. Dies entspricht einer Normalisierung des Wasserhaushaltes.

- B. Der Zustand der Stase muß durchbrochen werden, wobei dies trotz der geschädigten Gefäße geschehen soll. Kein Medikament kann eine durchtrennte Kapillare und Lymphbahnen wieder zusammenfügen. Es wird deshalb nie möglich sein, medikamentös ein Oedem gänzlich zu verhindern. Es kann nur gelindert und der Heilungsprozess beschleunigt werden.
- C. Die biochemische Verteilungs- und Konzentrationsänderungen sollten möglichst gering gehalten werden. Dies verringert die Schmerzen und trägt zur Verkleinerung des Oedems bei (siehe letztes Kapitel).
- D. Das Lymphsystem muß angeregt werden, Gewebsflüssigkeit zu entfernen. Dies ist besonders nach Lokalanästhesie wichtig. Es wurde beobachtet, daß der Lymphpuls unter dem Einfluß von Lokalanästhesie im Gegensatz zur Allgemeinanästhesie stillsteht (53 33).

5.2.1. Wirkung von Cumarin-Rutin auf das Lymphsystem

Im Tierversuch stieg die Lymphströmung im Ductus thoracicus des Hundes unter Cumarin-Rutin-Medikation bis auf das 2,6 fache des Normalwertes (14).

Die lymphkinetische Wirkung der Substanz an isolierten Lymphangionen ließ sich als positiv inotrop und bathmotrop nachweisen (33).

Die geförderte Tropfenzahl an Lymphflüssigkeit stieg von 8 - 11 ohne Medikament auf 26 - 28 Tropfen mit Venalot Medikation an.

Bei zehn Patienten führte man eine Kanüle in den Ductus thoracicus ein. Nach intravenöser Zufuhr des Präparates stieg der Lymphstrom auf das Zweifache (3). Venalot verkürzt auch die für die Lymphangiographie benötigte Zeit.

Damit ist erwiesen, daß die Cumarin-Rutin-Kombination die Förderleistung des Lymphsystems steigert. Ungeklärt ist, ob das Präparat auch ein Lymphgefäß anregt, das unter Lokalanästhesie steht.

5.2.2. Wirkung von Cumarin-Rutin auf Eiweißkörper

Werden Lymphwege durch Abbinden blockiert, entstehen proteinreiche Ödeme. Unter Cumarin-Rutin-Medikation vermindern sich solche Lymphschwellungen (9, 13, 14, 46, 51). Behandelt man diese Ödeme mit Diuretika, schwillt das Gewebe nach Absetzen der Diuretika wieder an. Das Eiweiß im Gewebe führt durch Wasserretention zur Schwellung.

Es ist wiederholte Male mit Hilfe von Eiweißbestimmungen durch Radio-Tracer und durch die quantitative Elektronenmikroskopie nachgewiesen worden, daß die Benzopyrone durch Entfernung von Eiweiß aus den Regionen wirken, die von einer Lymphblockade oder verschiedenen Entzündungsreizen betroffen sind (11, 37, 38, 39, 40, 41, 42).

Zur Eiweißverminderung im ödematösen Gewebe können folgende theoretischen Möglichkeiten erwogen werden:

- A. Die Kapillarwandpermeabilität wird abgedichtet, Eiweiß tritt nicht aus.

Eine Verminderung der Kapillarpermeabilität hält CASLEY SMITH (11) jedoch für unwahrscheinlich. Er führt an, daß die Permeabilität durch das Gewebe gesteuert wird und nicht durch das Endothelium. Die normale Wirkung dieser Substanzen liegt eher darin, das Kapillarendothel zu öffnen als zu schließen. Auch die Möglichkeit einer membranstabilisierenden Wirkung verwirft er. Eine signifikante Herabsetzung der Permeabilität des entzündeten interstitiellen Gewebes ist nicht wahrscheinlich, scheint allerdings aber noch nicht endgültig geklärt (9).

- B. Phagozyten könnten das Eiweiß in Gewebszellen transportieren.

Mit radioaktiv markierten Proteinen und Polyvenyl-Pyrrolodinen wurde nachgewiesen, daß die Proteine - mit und ohne Cumarin - nicht einfach phagozytiert und in den Zellen festgehalten werden. Der Proteinabtransport mit Cumarin war jedoch signifikant gesteigert (9). Eine Einlagerung von Eiweiß in Gewebszellen durch Phagozyten kann also ausgeschlossen werden.

- C. Proteine werden gespalten und können nun entweder anabol verwendet werden oder als Bruchstücke in die Blutbahn zurückkehren und abtransportiert werden.

Radio-markiertes Eiweiß und nicht metabolisierbare Polyvenyl-Pyrrolodinen injizierte CASLEY SMITH-PILLER (10, 37) in die Beine von Ratten, die normal hitzegeschädigt oder lymphödematos, bzw. hitze- und lymphödemgeschädigt waren. Aus dem Verhältnis von Polyvenyl-Pyrrolodinen und Protein konnte nachgewiesen werden, daß Cumarin und Rutin die Clearance von Proteinen wesentlich steigert. Das Verhältnis markiertes Protein zu markierten Proteinbruchstücken zeigte deutlich, daß bei behandelten Tieren erheblich mehr Eiweißbruchstücke auftraten. Zusätzlich wurden erhöhte Proteasenkonzentrationen in der Oedemflüssigkeit und Blutplasma gefunden (10, 37).

Das Eiweiß wird durch Proteolyse gespalten und dann über den Blutweg und evtl. Lymphweg abtransportiert bzw. zur Gewebsneubildung verwendet. Die Proteolyse muß also durch Benzopyrone (Cumarin-Rutin) beschleunigt werden. Eine Inkubierung von Proteinen und Cumarin in vitro erzeugt keine Proteinspaltung. Werden Makrophagen mit Proteinen vereint, entsteht eine normale Proteolyse. Diese steigert sich um 220 %, wenn Cumarin zugesetzt wird (6).

Nachdem Makrophagen ubiquitär, so auch im Lymphödem vorkommen (23), scheint ihre Stimmulierung sehr wahrscheinlich für die gesteigerte Proteolyse verantwortlich zu sein. Unsicher ist bis jetzt die Stimmulierung neutrophiler Granulozyten durch Benzopyrone. Werden bei Versuchstieren die Makrophagen durch Silikate inaktiviert, so ist Cumarin bei Verbrennungsödemen wirkungslos (39). Die Tusheclearance kann durch Cumarin erheblich gesteigert werden (29). Diese beiden in vivo-Versuche sprechen nochmals für die zentrale Rolle der Makrophagen.

6. EIGENE UNTERSUCHUNG

Unter Praxisbedingungen untersuchten wir die Wirksamkeit der Cumarin-Rutin-Kombination (Venalot) auf folgende Weise:

Von paarig angelegten Weisheitszähnen, die impaktiert, retiniert oder verlagert waren, entfernten wir den einen unter begleitender Cumarin-Rutin-Medikation. Zum Vergleich wurde dann ein bis zwei Monate später am selben Patienten der Weisheitszahn der anderen Seite ohne Cumarin-Rutin-Medikation vom selben Operateur entfernt. So konnten die individuelle Neigung des Patienten zur Oedembildung und spezielle Besonderheiten, wie z. B. enge Mundöffnung oder besondere Operationsverhältnisse, die Untersuchungsergebnisse nicht beeinflussen.

Dieses Vorgehen ermöglichte eine ausreichend zuverlässige Untersuchung über die Wirksamkeit von Venalot.

6.1. Vorversuche

In Vorversuchen zeigte sich, daß bei verschiedenen Patienten trotz gleicher Operationsmethoden und gleichem Operateur bei etwa identischen Operationszeiten sehr unterschiedlich starke Oedembildungen zu beobachten war.

Diese Aussage konnten wir treffen, nachdem wir bei 48 Patienten in einer Operationszeit von etwa 30 Min. jeweils nur einen Weisheitszahn (Operationsmethode, Messungen und Auswertung

entsprachen der des eigentlichen Versuchs-
kollektives, siehe S. 28 - 34) entfernt hatten.
Anschließend ermittelten wir täglich den
Mittelwert für die Wangenschwellung und die
durchschnittliche Verminderung der Mundöffnung
(SKD). Auf der Grundlage dieser Meßergebnisse
wurden die maximalen Abweichungen von Gesamt-
durchschnitt pro Tag errechnet. Am ersten
postoperativen Tag betrug die max. Abweichung
vom Mittelwert den 2,4 fachen, am sechsten
postoperativen Tag sogar den 8,3 fachen Betrag
(Wangenschwellung). Die Maximalabweichungen vom
Durchschnittswert der SKD lagen am ersten
postoperativen Tag beim 2,0 fachen, am achten
postoperativen Tag beim 2,9 fachen Betrag.

Die Werte der einzelnen Tage sind in der Tabelle
1 angegeben.

Tage	1	2	3	4	5	6
Wieviel x größer ist das maximale individuelle Oedem als der Durchschnitt aller Wangenoedeme.	2,4x	2,7x	3,2x	4,3x	5x	8,3x
Um wieviel x mehr behindert das individuell größte Oedem die Mundöffnung als beim Durchschnitt aller Patienten.	2,0x	1,7x	1,8x	2,1x	2,4x	2,9x

Analgetika (Dolomo oder Arantil) standen bei Bedarf zur Verfügung.

Antibiotika (Isocillin - Hoechst, Vibramycin -Pfizer) verordnete jeder Operateur je nach Operationsverlauf prophylaktisch nach eigenem Ermessen. Wir achteten darauf, daß im Falle einer Zusatzmedikation der Patient auch bei der zweiten Operation möglichst das gleiche Präparat erhielt (Antibiotika und Analgetika). Der Genuß von Tee, Kaffee, Alkohol und Nikotin war am Tag der Operation verboten. Aufregungen und Anstrengungen sollten vermieden werden. Sofort nach der Operation kühlten wir das Operationsgebiet mit einem Eisbeutel. Dem Patient wurde empfohlen auch zu Hause weiter intermittierend zu kühlen.

Wir hielten folgende Parameter auf dem Befundbogen fest (siehe nachfolgende Seite)

1. Operationszeit
2. Wangenschwellung und Schneidekanten-
distanz (SKD) bis zum 7. postoperativen
Tag
3. Subjektives Schmerzempfinden (Grade-
einteilung I, II, III,) bis zum 7. post-
operativen Tag
4. Analgetika und Antibiotikaeinnahme
(Der Patient wurde gebeten nur von uns
verordnete Medikamente einzunehmen.)

Name				
Anschrift:		geb. am		
		ambulant / stationär		
Anamnese				
mit <u>VENALOT-Medikation</u> oral				
Art der Operation				
Dauer				
Datum				
markierte Meßpunkte				
Distanz (präop.)				
postop. Tag	Kangenschwellung Messung vorne hinten	Schmerz (I-III)	SKD	Heilungsverlauf
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
ohne <u>VENALOT-Medikation</u>				
Art der Operation				
Dauer				
Datum				
markierte Meßpunkte				
Distanz (präop.)				
postop. Tag	Kangenschwellung Messung vorne hinten	Schmerz (I-III)	SKD	Heilungsverlauf
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
Bemerkungen:				

5. Heilungsverlaufsstörungen und besondere Vorkommnisse

Zusätzlich wurden die Patienten befragt, welche der beiden Operationen weniger unangenehm war.

Operationsmethode

Die operative Entfernung der OK und UK Weisheitszähne erfolgte in typischer Weise durch Osteotomie (30).

Langenbeck-Haken und großes Rasparatorium setzten wir immer möglichst zugfrei auf dem Knochen auf. Um Knochenschädigungen weitestgehend auszuschließen, wurde zusätzlich aus separater Sprühflasche gekühlt und nur bei niedriger Tourenzahl gearbeitet. Es kamen ausschließlich scharfe Hartmetallfräsen zur Anwendung.

Nach Freilegung entnahmen wir die Zähne meist durch Hebelextaktion, nur in seltenen Fällen mit der Zange. Anschließend wurde fast immer dicht vernäht und eine primäre Wundheilung angestrebt.

Meßtechnik

Quantitativ beurteilt werden sollte die Oedembildung im Operationsgebiet durch:

1. die Messung der Wangenschwellung
2. die Bestimmung der jeweils maximalen Mundöffnung, gemessen durch die Schneidekantendistanz (SKD)

Zur Feststellung der Wangenschwellung erfolgte die Messung vom ventralsten Punkt des äußeren Tragus zu zwei Fixpunkten. Diese lagen auf der gegenüberliegenden Seite über dem Operationsgebiet in Abständen von 1 cm. Sie wurden mit einem Tätowierstift markiert und mit Silikonwundspray gesichert. Nun konnte mit einem Tastzirkel problemlos der präoperative Normalzustand und die jeweilige postoperative Wangenschwellung gemessen werden, wobei wir den Mittelwert aus den beiden Messungen heranzogen. Wir achteten beim Abgreifen der Punkte darauf, das Ödem nicht einzudellen.



Messungen der Gesichtsmasse wie sie DIECKMANN (12), SOWRAY (52) und GABKA (17) benutzten, wurden von unseren ambulanten Patienten wegen der vielen Meßpunkte in der Frontansicht des Gesichts nicht toleriert. Außerdem erschien es problematisch, die Strecken mit einem Bandmaß ohne Faltenbildung drucklos zu messen.

Andere Methoden. z. B. die stereofotogrammetrische Meßmethode nach HJELMSTROEM und LUNDQUIST (5), die Oedemmessung an der Wange mit dem Piezometer nach OVERHEU (34) oder die Röntgendarstellung nach FORMANN (15) sind in der Praxis nicht durchzuführen.

Als zweites Parameter des Oedems wurde der Trismus (Kieferklemme) gemessen. Er ist nach SOWRAY (52) die Folge einer ödematosen Entzündung und die Reaktion auf einen Schmerzreiz im Zahn-, Mund- und Kieferbereich. Es läßt sich mit der jeweils maximalen Mundöffnungsmöglichkeit eine lineare Beziehung zur Oedembildung herstellen und somit die Wirksamkeit einer antiphlogistischen Medikation überprüfen.

Gemessen wurde der Abstand der incisalen Kante vom mittleren oberen Schneidezahn zum gegenüberliegenden unteren Schneidezahn.

(Schneidekantendistanz = SKD)



Alle Messungen führte ein und dieselbe Person sorgfältig in regelmäßigen täglichen Abständen jeweils zweimal durch. Ergaben sich Abweichungen, wurde ein drittes Mal gemessen und der Mittelwert in das Behandlungsprotokoll eingetragen. Die bei allen Messungen aufgetretenen Fehler liegen unter der Meßgenauigkeit des mm-Maßstabes und konnten so vernachlässigt werden.

Die praeoperativen Ausgangswerte ermittelten wir vor der Injektion der Lokalanästhesie. Nach Beendigung des Eingriffs wurde erneut gemessen und die Werte unter Ziffer 0 eingetragen.

An den sechs folgenden Tagen kamen die Patienten täglich um etwa dieselbe Zeit zur Untersuchung, wobei wir alle Daten in das Befundblatt eintrugen (Befundblatt siehe S. 29).

6.3. Ergebnisse

Sie stützen sich auf die Auswertung unserer Befundbögen nach 60 Operationen an 30 Patienten.

6.3.1. Wirksamkeit von Cumarin-Rutin auf die Oedemildung

Nach den Messungen von Wangenschwellung und Schneidekantendistanz bildeten wir jeweils die Differenz zu den praeoperativen Werten und trugen sie in die Befundbögen ein.

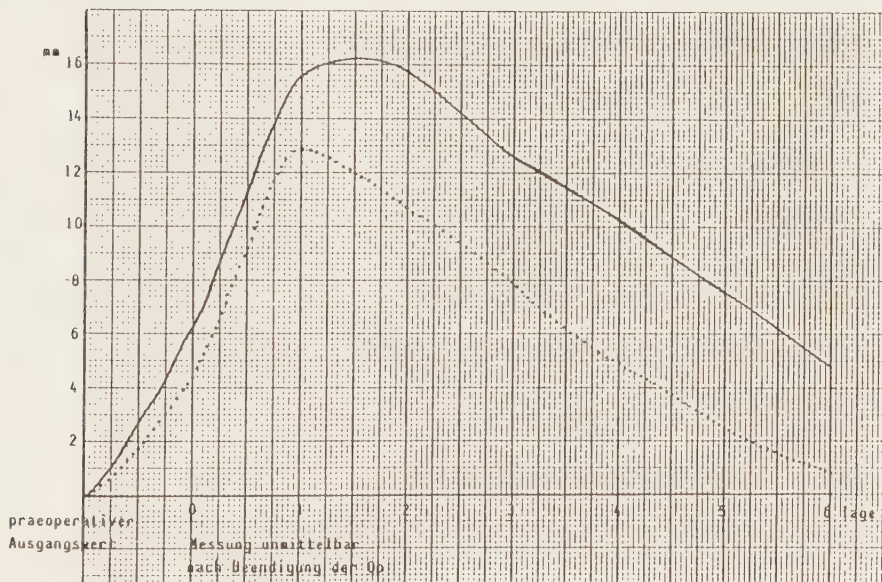
In Tabelle 2 sind alle Meßwerte der 60 Operationen aufgeführt.
(siehe nächste Seite)

Tabelle 3

Sie zeigt die Durchschnittswerte der
Wangenschwellung aller Patienten (30 Patienten =
60 Operationen)

mit Venalot 30 Op

ohne Venalot ————— 30 Op



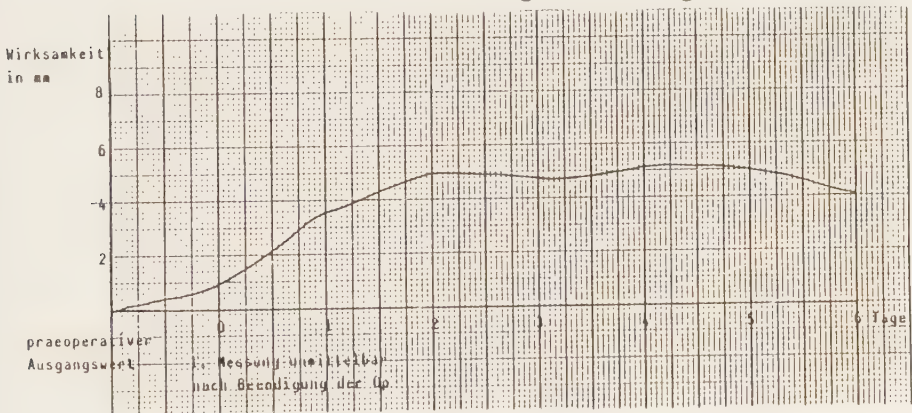
Die Wangenschwellung nahm unter Venalot Medikation vom 1. postoperativen Tag an ab, während ohne das Antiphlogistikum die größte Schwellung zwischen dem ersten und zweiten Tag festzustellen war. Am sechsten postoperativen Tag maßen wir ohne Venalot noch eine deutliche Schwellung, mit Venalot sind fast praeoperative Werte erreicht.

Auffallend ist die nahezu lineare Abnahme der Oedembildung und der ab dem zweiten postoperativen Tag gleichbleibende Abstand zwischen den Kurven. Wir sehen darin eine Bestätigung unserer Untersuchungsanordnung.

Aus Tabelle 4 wird die Wirksamkeit von Venalot ersichtlich. Die Wirksamkeit entspricht der Fläche zwischen den beiden Kurven der Tabelle 3.

Tabelle 4

60 Operationen (Durchschnitt aller Patienten)
Wirksamkeit von Venalot (Wangenschwellung)



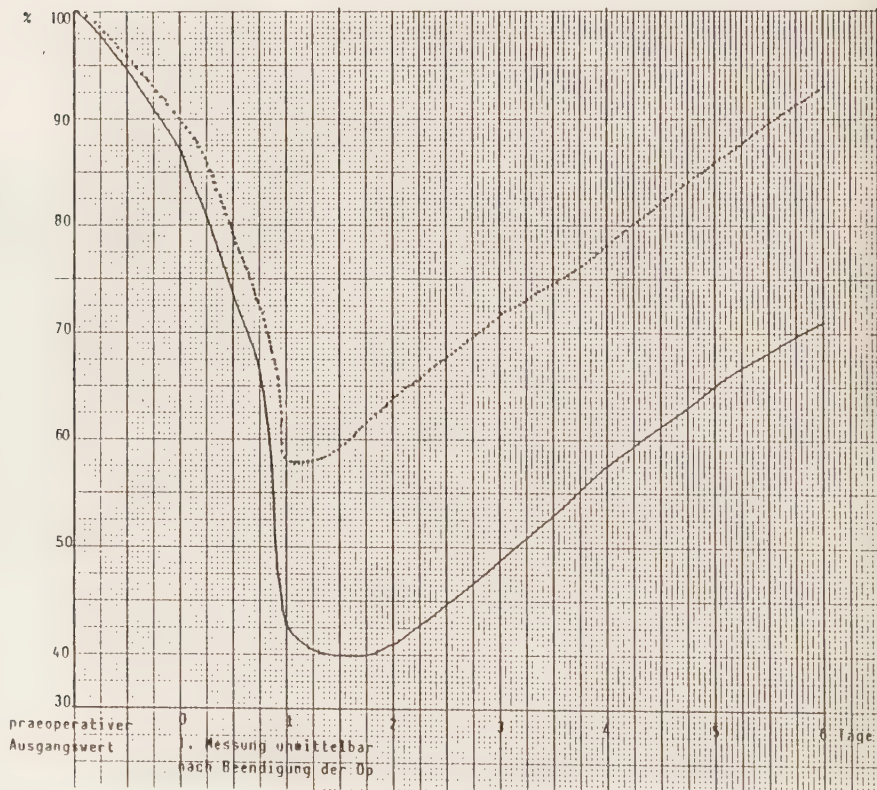
Die Wirksamkeit von Venalot bleibt vom zweiten postoperativen Tag bis zum sechsten etwa gleich.

Tabelle 5 zeigt die postoperative Abnahme der maximalen Mundöffnung (SKD) in Prozent

30 Patienten = 60 Operationen

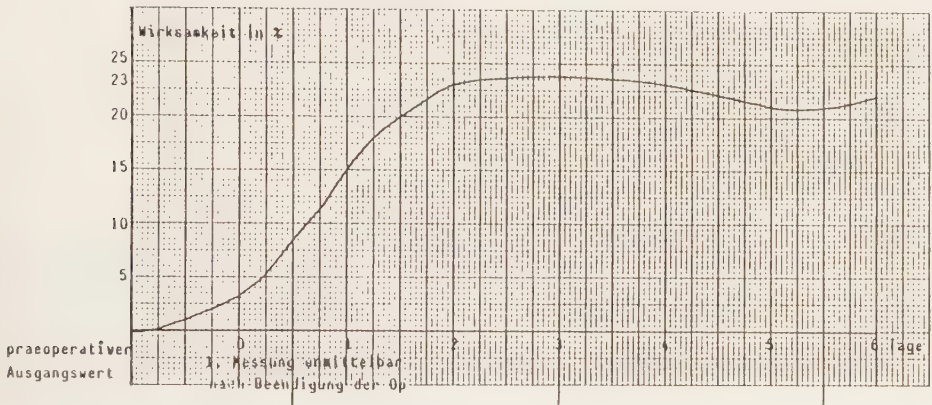
mit Venalot R 30 Op

ohne Venalot R ————— 30 Op



Für die Abnahme der Mundöffnung (SKD) ohne und mit Venalot ergeben sich ähnliche Beobachtungen wie bei der Entwicklung bzw. Abnahme der Wangenschwellung. Nur ist die minimalste Mundöffnung ohne Venalot am zweiten postoperativen Tag festzustellen.

Tabelle 6 stellt dar, um wieviel Prozent die Mundöffnung unter Venalot Medikation größer war als ohne Venalot.

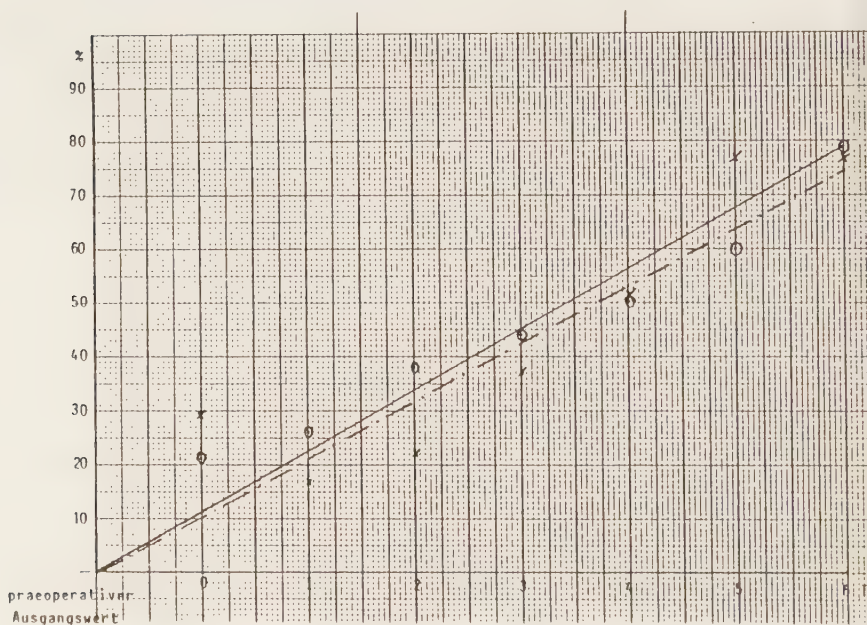


Durchschnittlich konnten die Patienten ihren Mund um ca. 20 % weiter öffnen.

Tabelle 7 zeigt die prozentuale Schwellungsverminderung und die Verbesserung der Mundöffnung durch Curamin-Rutin. Die Oedembildung ohne Venalot an den Meßtagen setzten wir gleich 100 %. Anteilig wurden die Werte mit Venalot errechnet. Die Differenz ist die prozentuale Schwellungsverminderung.

Wangenschwellung -.-.-.-.- x

SKD _____ 0



1. Messung unmittelbar
nach Beendigung der Op

Der Kurvenverlauf resultiert daraus, daß z. B. am 6 postoperativen Tag mit Venalot kaum noch eine Oedembildung zu messen war, während ohne noch eine deutliche Schwellung errechnet wurde. Am 2. postoperativen Tag ließ sich mit Venalot zwar die größte Schwellungsremission feststellen, aber in Bezug auf die jeweils vorhandene Schwellung ergibt sich eine Steigerung der prozentualen Wirksamkeit bis zum letzten Tag der Untersuchung.

Tabelle 8 gibt Auskunft, bei wievielen der 60 Operationen nur eine minimale Mundöffnung bis 20 mm möglich war.

Mundöffnung (SKD)	Patienten m. Venalot	Patienten ohne Venalot
bis einschl. 10 mm	0	4
von 10 bis 15 mm	2	7
von 15 bis 20 mm	5	11
größer 20 mm	23	8
insgesamt	30	30

6.3.2. Vergleich der Schmerzmitteleinnahme ohne und mit Cumarin-Rutin-Medikation

30 Patienten nahmen bei 30 Operationen ohne Venalot durchschnittlich in der Heilungsphase 5,1 Tbl. Schmerzmittel (Dolomo oder Arantil) ein. Dieselben Patienten kamen bei der Weisheitszahnentfernung der anderen Seite mit Venalot mit durchschnittlich 3,1 Tbl. aus. Die Schmerzmitteleinnahme konnte somit um 40 % gesenkt werden. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß mit Venalot weniger Antibiotika eingenommen und im Durchschnitt zufällig die Operationszeiten sogar im Vergleich zur anderen Seite etwas höher lagen (siehe Tab. 2). Wechselwirkungen zwischen Schmerzmittel und Venalot konnten die behandelnden Ärzte bei diesen 30 und vielen anderen Patienten, die Venalot einnahmen, nicht beobachten.

6.3.3. Vergleich der subjektiven Schmerz- empfindung mit und ohne Cumarin-Rutin- Kombination

Wir forderten den Patienten täglich auf, seine Schmerzen zu beurteilen. Sie wurden eingeteilt in:

- III sehr stark - der Patient konnte auf Schmerzmittel nicht verzichten
- II stark - unangenehm, doch Schmerzmittel mußten nicht eingenommen werden
- I leicht -
- 0 keine Schmerzen

Die Tabelle 9 gibt an, wie oft durchschnittlich die Patienten während der Meßzeit sehr starke, starke, leichte oder gar keine Schmerzen hatten.

Tabelle 9

Durchschnittswerte der Schmerzen an je sechs postoperativen Tagen

	III	II	I	0
mit Venalot	1,3	0,3	0,6	3,8
ohne Venalot	2,8	0,7	0,8	1,7

6.3.4. Beurteilung der Operation mit und ohne Cumarin-Rutin-Medikation aus der Sicht des Patienten

Nach der sechsten Messung der zweiten Operation wurde jeder der 30 Patienten von uns gefragt, ob der erste oder zweite Eingriff unangenehmer war. Die Tabelle 9 zeigt das Ergebnis:

Op mit Cumarin-Rutin weniger unangenehm	21
Op mit Cumarin-Rutin unangenehmer	5
beide Operationen gleich	4

Betrachtet man die Gruppe der Patienten, bei der die Operation mit Cumarin-Rutin als unangenehmer empfunden wurde, weist diese folgende Besonderheiten auf:

Pat. 11: um 30 Min. längere Op-Dauer und
Heilungsverlaufsstörung

Pat. 19: Heilverlaufsstörung trotz 20 Min.
kürzerer Op-Dauer. Bei der Seite,
die unter Venalot-Medikation entfernt
wurde, erfolgte keine Antibiotikagabe.

Pat. 25: doppelt so lange Op-Dauer

Für die Patienten, die die Operation ohne
Unterschiede empfanden, galt:

Pat. 1: Der Patient gab an, beide Operationen
als nicht sehr unangenehm empfunden
zu haben.

Pat. 6: Der Patient hatte sowohl bei der
Operation mit als auch ohne Cumarin-
Rutin ein ganz geringes Ödem. Weder
die Mundöffnung war stark eingeschränkt,
noch die Wange übermäßig geschwollen.

Pat. 8: Es trat beiderseits kein Ödem auf.
Deshalb konnte der Patient keinen Unter-
schied feststellen.

7. DISKUSSION

Das postoperative Oedem nach Weisheitszahn-entfernung beeinträchtigt den Patienten durch Schmerzen, Wangenschwellung und eingeschränkte Mundöffnung. Deshalb werden in der Zahnmedizin zur Prophylaxe und Therapie antiphlogistisch wirkende Medikamente empfohlen. Viele dieser Präparate verursachen erhebliche Nebenwirkungen. So ist die Untersuchung eines Präparates ohne Nebenwirkungen und Kontraindikationen besonders interessant, da es sich risikolos in der täglichen Praxis einsetzen läßt. Das Cumarin-Rutin-Derivat Venalot Depot stellt eines der wenigen Antiphlogistika ohne Neben- oder Wechselwirkungen dar, wobei zusätzlich auch keine Hinweise oder Gegenanzeigen berücksichtigt werden müssen.

Eine ödemmindernde Wirkung sollte das Präparat anhand vergleichender Untersuchungen nach 60 Osteotomien an paarigen Weisheitszähnen unter Beweis stellen. Dabei entfernten wir an jeweils einem Patienten den rechten und linken Weisheitszahn des gleichen Kiefers im Abstand von etwa ein bis zwei Monaten, einmal mit begleitender Venalot-Medikation und einmal ohne. Dieses Vorgehen war notwendig, weil sich in Vorversuchen zeigte, daß trotz gleichen Operationsmethoden und vergleichbaren Operationszeiten bei verschiedenen Patienten (Anzahl 48) mit jeweils nur einer Weisheitszahnentfernung sehr unterschiedlich starke Oedembildungen resultierten (siehe S. 26).

Untersuchungen (z. B. 12, 44, 24), die verschiedene Eingriffe unterschiedlichster Zeitdauer miteinander vergleichen, sind deshalb lediglich bedingt aussagekräftig. Wir können nur mit der hier angewandten Untersuchungsmethode (siehe S. 26 - 34) schlüssige Ergebnisse über die Wirksamkeit einer antiphlogistischen Begleitmedikation erwarten.

Die durch die Osteotomien hervorgerufenen Verminderungen der Mundöffnung waren mit Venalotmedikation durchschnittlich um 20 % geringer und besserten sich auch vergleichsweise rascher schon ab dem ersten postoperativen Tag. Ohne Antiphlogistikum konnten wir eine deutlich höhere Mundöffnungseinschränkung mit Maximum am zweiten postoperativen Tag feststellen. die maximale Wirkung erreichte Venalot am zweiten postoperativen Tag (siehe Tab. 4 und 6); wobei diese Wirksamkeit bis zum Untersuchungs-ende anhielt (Tab. 4 und 6).

Cumarin-Rutin beschleunigte den Rückgang der Schwellung im Durchschnitt so, daß am sechsten postoperativen Tag beinahe kein Oedem mehr zu messen und zu sehen war. Ohne Antiphlogistikum lag zum gleichen Zeitpunkt noch eine deutliche Schwellung und Beeinträchtigung des Patienten vor. Dies ist der Grund dafür, daß - vergleicht man beide Osteotomien - die tägliche prozentuale Schwellungsminderung und die Verbesserung der Mundöffnung unter Venalot-Medikation bis zum sechsten postoperativen Tag zunimmt. (Tab. 7,9,4,1)

Venalot erspart dem Patienten gerade die stärksten Einschränkungen der Mundöffnung. Das Einführen von Speisen, Kauen, Schlucken, Trinken und Sprechen war deutlich erleichtert. Bei keinem Patienten lag die Mundöffnungseinschränkung über 10 mm. Nur in zwei Fällen betrug die minimalste Schneidekantendistanz mit Venalot weniger als 15 mm. 23 von 30 Patienten waren zu keiner Zeit in ihrer Mundöffnung mehr als 20 mm eingeschränkt. Eine Mundöffnung über 20 mm wird im allgemeinen vom Patienten gut toleriert.

Im Vergleich dazu konnten nur 8 von 30 Patienten ohne Venalot-Medikation den Mund mehr als 20 mm öffnen. Im Durchschnitt betrug am zweiten postoperativen Tag die Mundöffnung mit Cumarin-Rutin um 10 mm mehr.

Der Schmerzmittelverbrauch sank unter Venalot-Medikation um 40 %. Das subjektive Schmerzepfinden erschien deutlich geringer. Die bereits anderweitig nachgewiesene Korrelation (49) zwischen Ödemintensität und Nachschmerzen sehen wir bestätigt. Die postoperative Phase wurde mit Venalot-Medikation insgesamt als weniger unangenehm empfunden.

Mit der Wechselbeziehung von Ödem, Schmerz und Heilung befassen sich die Kapitel zwei und drei. Bei geringer Ödembildung und mäßigen Schmerzen beobachteten wir naturgemäß auch überwiegend komplikationslose Heilungsverläufe.

Klaffende Wundränder und Nahtdehissensen waren bei geringer Schwellung seltener. Insgesamt konnten wir feststellen, daß sich der Heilungsverlauf mit Venalot beschleunigte (36).

Wie aus Tab. 2 zu ersehen, wurde zufällig bei den Osteotomien mit Venalot durchschnittlich länger operiert und weniger Antibiotika gegeben. Deshalb darf eine noch bessere Wirksamkeit als die hier nachgewiesene angenommen werden.

Wechselwirkungen oder Nebenwirkungen, auch bei der Kombination mit Schmerzmitteln (Dolomo, Arantil) und Antibiotika (Isocillin, Vibramycin) konnten wir nicht feststellen.

Schließlich kann man davon ausgehen, daß durch eine wirksame Oedemprophylaxe der Einsatz von Antibiotika in den meisten Fällen überflüssig wird. Dieser Gesichtspunkt erhöht den Stellenwert des hier verwendeten Präparates, das seine Effizienz und allgemeine Verträglichkeit in unseren Untersuchungen beweisen konnte, unseres Erachtens ganz wesentlich.

•

8. ZUSAMMENFASSUNG

Venalot ist eine Cumarin-Rutin-Kombination. Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen auch in Kombination mit Antibiotikum und Schmerzmittel sind nicht bekannt. Dies ist ein entscheidender Vorteil von Venalot gegenüber den meisten Antiphlogistika.

Venalot vermindert die Ödembildung, indem es durch Entfernung von Eiweiß den onkotischen Druck vermindert. Entfernt wird das Eiweiß durch Proteolyse von Proteinen und Makromolekülen. Die Steigerung der Proteolyse bewirkt Cumarin-Rutin über Stimulierung der Makrophagen. Die entstehenden Bruchstücke des Eiweißes können zum anabolen Gewebesaufbau benützt oder auf dem Blutweg abtransportiert werden. Unterstützend hilft dabei die Aktivierung des Lymphsystems.

In der Untersuchung über die Wirkung von Cumarin-Rutin im zahnärztlich-kieferchirurgischen Bereich haben wir die individuellen Störfaktoren dadurch ausgeschaltet, daß wir jeweils zwei gleichartige und gleich schwierige Operationen am gleichen Patienten miteinander verglichen. Diese Operationen waren Osteotomien an impaktierten, retinierten oder verlagerten Weisheitszähnen im selben Kiefer. Beide Operationen führte derselbe Behandler aus.

Dieses Vorgehen erschien uns notwendig, da in Vorversuchen bei verschiedenen Patienten die Oedembildung bei vergleichbar schwierigen Osteotomien an verlagerten Weisheitszähnen trotz gleicher Operationszeit beim gleichen Behandler sehr unterschiedlich war (siehe S. 26).

Anhand der Messungen läßt sich nachweisen, daß Venalot eine deutlich ödemmindernde Wirkung besitzt. Besonders die weitgehende Einschränkung der Mundöffnung läßt sich erheblich reduzieren. Bei 23 von 30 Patienten war die Mundöffnung unter Venalot Medikation stets weiter als 20 mm möglich, gegenüber nur 8 von 30 Patienten ohne Cumarin-Rutin.

Als wirksam stellte sich das Medikament über die gesamte Untersuchungsdauer heraus. Die Schmerzmitteleinnahme reduzierte sich aufgrund der geringen postoperativen Beschwerden um 40 %. Die Operationswunden heilten insgesamt schneller und komplikationsloser.

Auf eine antibiotische Begleitmedikation bei operativen Eingriffen verzichteten wir heute nach Abschluß der Untersuchung in den meisten Fällen.

9. LITERATURÜBERSICHT

1. Arzneimittelausschuß Information über zahnärztliche
d. Bundesverbandes Arzneimittel
d. deutschen Zahnärzte: Deutscher Ärzteverlag Köln-Berlin (1984)
2. Bachmann, K.D.: Posttraumatischer Stoffwechsel der
Körperflüssigkeiten im Kindesalter.
Melsungen Med. Mitt. 139, 39 (1965)
3. Bartos, V., Die Wirkung von Esberiven forte auf die
Brzek, V.: Lymphströmung im Ductus thoracicus des
Menschen.
Med. Klin. 65, 1701 (1970)
4. Benninghoff, A., Lehrbuch der Anatomie
Görttler, K.: Bd. 3: Nervensystem, Haut- und Sinnes-
organe, Verl. Urban & Schwarzenberg,
München-Berlin-Wien (1967)
5. Björn, H., A photogrammetric method of measuring
Hjelmström, P., the volume of facial swellings.
Lundquist, L.; J. dent. Res. 33, 295 (1954)
6. Bolton, T., An vitro demonstration of proteolysis
Casley Smith, J.R.: by macrophages and its increase with
Cumarin.
Experienta 31, 271 (1975)

7. Breddin, K.: Plättchenaggregationstest (PAT) und Ausbreitung unter dem Eiweiß von Venalot (Ampullen)
Untersuchungsprotokoll vom 23.4.1971
Zentrum der Inneren Medizin der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main
8. Cameron, J.W.: An envestigation into some of the factors concerned in the surgial removal of the impacted lower wisdom tooth indcluding a double trial of chymoral.
Brit. J. of oral Surg. 18, 112 (1980)
9. Casley Smith, J.R.: The actions of the benzo-pyrones on the blood-tissue-lymph-systeme.
Folia Angiologica 24, 7 (1976)
10. Casley Smith, J.R., Piller, N.B.: The pathogenesis of oedemas and the therapeutic action of Cumarin and related comounds.
Folia Angiologica 3, 33 (1974)
11. Casley Smith, J.R., Window, J.: Quantitative morphological correlations of the increased vascular permeability caused by burning and histamine, with the effect of benzo-pyrones.
Microvasc. Res. 11, 279 (1976)

12. Dieckmann, J.: Klinische Untersuchung über den Ein-
fluß einer Cumarin-Rutin-Kombination
bei der Ödemprophylaxe und der Ödem-
therapie in der Mund-, Kiefer- u.
Gesichtschirurgie.
Ringelh. Biol. Umsch. 28 (1973)
13. Földi, M.: Erkrankungen des Lymphsystems
Verl. G. Witzstrock, Baden-Baden-
Brüssel (1971)
14. Földi, M., Die Wirkung des Melilotus-Präparates
Kovach, A.G.B., Esberiven auf die Lymphströmung.
Varga, L., Ärztl. Forsch. 16, 99 (1962)
Zoltan, T.:
15. Formann, G.: A radiographic method of assessing
postoperative swellings.
Brit. Dent. J. 120, 149 (1964)
16. Frunder, H.: Der Stoffwechsel des entzündeten
und geschädigten Gewebes.
Acta Inc. Med. Publishers/Montreal,
175 (1953)
17. Gabka, J., Op-Kurs für Zahnmedizin
Harnisch, F.: Thieme-Verlag, Stuttgart (1982)
18. Gabka, F., Meßtechnische und klinische Prüfung
Matsumara, F.T.: eines Antiphlogistikums (Tantum)
Münch. Med. Wschr. 113, 198 (1971)

19. Grote, W.,
Gunther, R.: Prüfung einer Cumarin-Rutin-Kombination
auf Teratogenität durch fetale Ske-
lettuntersuchungen.
Arzneim. Forsch. 21, 2016 (1971)
20. Hasenclever, W.: alph intern
Medikamentenbeschreibung: Hasenclever, W
Fritz-Schäffer-Str. 22, 5300 Bonn 1
21. Hassler, R.: Über die Zweiteilung der Schmerz-
leitung in die Systeme der Schmerz-
empfindung und des Schmerzgefühls.
In: Janzen, R., Keidel, W.D., Herz, A.,
Streichele, C.: Schmerz
Thieme-Verlag, Stuttgart (1972)
22. Haustein, K.O.,
Markwardt, F.: 4-Hydroxy-Cumarine, Bis-hydroxy-
cumarine und 1,3-Indandione
In: Markwardt, F.: Antikoagulantien
Band XXVII vom "Handbuch der experi-
mentellen Pharmakologie".
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York (1971)
23. Kalima, T.V.: The structure and function of
intestinal lymphatics and the
influence of impaired lymphflow of
the ileum of rats.
Scand. J. Gastroent. 16 Suppl. 10,
9 (1971)

24. Kathir, M.: Klinisch-therapeutische Ergebnisse
mit Venalot bei zahnmedizinischen
und chirurgischen Eingriffen.
Quintessenz 26, Refarat Nr. 5162 (1975)
25. Keele, C.A., Substances producing pain and itch.
Armstrong, D.: Arnold, London (1964)
26. Keidel, W.: Physiologie: Kurzgefaßtes Lehrbuch
Thieme-Verlag, Stuttgart (1975)
27. Kommunikations- Die Liste Pharminde
gesellschaft I/84 I.M.P. Kommunikationsgesellschaft,
Am Forsthaus Gravenbruch 9,
6078 Neu-Isenburg
28. Kneipp, S.: Das große neue K-Buch
Ehrenwirth-Verlag (1985)
29. Kovach, A.G.B., Die Wirkung eines Melilotusextraktes
Földi, M., und des reinen Cumarins auf die
Erdelyi, A., Blutversorgung des Kopfes, des Coronar-
Kellner, M., gebietes und der hinteren Extremitäten
Fedina, L.: beim Hund.
Ärztl. Forsch. 14, 469 (1960)
30. Krüger, E.: Operationslehre für Zahnärzte
Quintessenz-Verlag, Berlin (1979)
31. Kuschinsky, G., Pharmakologie und Toxikologie
Lüllmann, H.: Thieme-Verlag, Stuttgart (1978)

32. Lindner, J.: Das entzündliche Ödem und seine Beziehung zu anderen Ödemformen.
In: Lindner, J., Wilhelmi, E.:
Das entzündliche Ödem
Verl. H. Huber, Bern-Stuttgart (1967)
33. Mislin, H.: Die Wirkung von Cumarin aus *Melilotus officinalis* auf die Funktion des Lymphangions.
Arzneim. Forsch. 15, 901 (1965)
34. Overheu, M.: Untersuchungen über die Wirksamkeit von Tanderil und Reparil bei der Ödemprophylaxe und -therapie in der zahnärztlichen Chirurgie.
Med. Diss. Kiel (1968)
35. Pahlow, M.: Heilpflanzen
Verlag Gräfe und Urzer München (1979)
36. Pharmazeutische Industrie e. V.: Rote Liste 1984
Herausgeber: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. 6000 Frankfurt
37. Piller, N.B.: Drug induces proteolysis:
A correlation with oedema reducing ability.
Brit. J. exp. Path. 57, 266 (1976)

38. Piller, N.B.: The resolution of thermal oedemas at various temperatures under Cumarin treatment.
Brit. J. exp. Path. 56, 83 (1975)
39. Piller, N.B.: Benzopyrone treatment of mild thermal oedema: Determination of the most effective doses.
Arzneim. Forsch. 27, 6, 1138 (1977)
40. Piller, N.B.: The ineffectiveness of Cumarin in treatment of thermal oedema of macrophage-free rats.
Brit. J. exp. Path. 57, 170 (1976)
41. Piller, N.B.: The action of the benzopyrones on an experimental model of lymphoedema: A contribution to their mode of action.
Brit. J. exp. Path. 57, 713 (1976)
42. Piller, N.B.: The effect of Cumarin on protein and PVP clearance rat legs with various high protein oedemas.
Brit. J. exp. Path. 56, 83 (1975)
43. Pilz, W.,
 Plathner, Ch.,
 Taatz, H.: Grundlagen der Kariologie und Endodontie.
Hanser-Verlag, München-Wien (1980)

44. Pöllmann, L.,
Hildebrandt, G.: Long-term control of swelling after
maxilla facial surgery:
A study of circaseptan reactive
periodicity.
Inter. J. Chronobiology Vol. 8, 2,
105 (1982)
45. Ricker, G.: Pathologie als Naturwissenschaft
Springer-Verlag, Berlin (1924)
46. Sandmann, W.: Cumarin-Kombination bei Durchfluß-
störungen venöser und lymphatischer
Genese.
Ärztl. Praxis XXIII, 3449 (1971)
47. Sandritter, W.,
Bencke, G.: Allgemeine Pathologie
Schatauer-Verlag, Stuttgart (1974)
48. Schlegel, D.: Cortison-Prophylaxe der postoperativen
Parulis
Zahnärztl. Praxis Nr. XVI, 10, 111 (1961)
49. Schlegel, D.: Prophylaxe posttraumatischer Ent-
zündungen nach kieferchirurgischen
und zahnärztlichen Eingriffen.
In: Lindner, I., Wilhelmi, E.:
Die posttraumatische Entzündung
Huber-Verlag, Bern-Stuttgart (1967)

50. Sicuter, F.: Vasoneuroactive substances and their implication in vascular pain.
(Research and clinical studies in headache)
Karger-Verlag, Basel (1967)
51. Sonkodi, S.: Die Abnahme der spontanen Motilität bei der experimentellen lymphogenen Encephalopathie und die protektive Wirkung des Cumarins aus *Melilotus officinalis*.
Arzneim. Forsch. 20, 1617 (1970)
52. Sowray, J.H.: An assesment of the value of lyophilised of postoperative swelling following the removal of impact wisdom teeth.
Brit. J. Dent. 110, 130 (1961)
53. Szegvary, M.,
Lakos, A.,
Szongragh, F.,
Földi, M.: Spontaneous contractions of lymphatic vessels in man.
Lancet I, 1329 (1963)

Herrn Prof. Dr. Dr. Schlegel danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas und
die Durchsicht der Arbeit.

Bei Herrn Dr. Nentwig bedanke ich mich für
die intensive Betreuung.

Ferner danke ich meiner Frau für die geleistete
Schreibarbeit.

LEBENS LAUF

Name: Klaus Wolfgang Joseph M a y e r

Geburtsort

Geburtsdatum: 9. Dez. 1950 in München

Eltern: Wolfgang Mayer
geb. 19. Mai 1918 in Essen
Beruf: Ing. für Elektrotechnik
und Maschinenbau
Martha Mayer, geb. Schmidt
geb. 20. Aug. 1927 in München
Beruf: Diplomkaufmann

Schule: Volksschule von Sept. 1957 bis Juli 1962
Neusprachliches Gymnasium von
Sept. 1962 bis Juli 1972
Abschluß mit Zeugnis der Reife Juni 1972

Militärzeit: Nov. 1972 bis Febr. 1974

Lehre: Zahntechnikerlehre von März 1974 bis
Sept. 1976, Abschluß mit Gesellenbrief,
danach Tätigkeit als Zahntechniker
bis 31. Dez. 1977

Ehe: seit 3. Mai 1974 mit
Brigitte Elisabeth Mathilde Mayer,
geb. von Paller
Beruf: Arzthelferin

Kinder: Stephan Klaus Wolfgang Mayer
geb. 14. Sept. 1974 in München
Katharina Brigitte Elisabeth Mayer
geb. 5. Juni 1977 in München

